

Zum Nachweis präzipitierender Leberauto- antikörper im Serum von Leberkranken

Unter Verwendung der zweidimensionalen
Immunodiffusion nach OUCHTERLONY

von

Chaker Suleiman

aus

Mayadin/Syrien

1968



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546208_0089

Aus der Abteilung für klinische Immunologie
des Universitätskrankenhauses Erlangen-Nürnberg
Vorstand: Professor Dr. med. F. Scheiffarth

Zum Nachweis präzipitierender Leberauto- antikörper im Serum von Leberkranken

Unter Verwendung der zweidimensionalen
Immunodiffusion nach OUCHTERLONY

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg



vorgelegt
von
Chaker Suleiman
aus
Mayadin/Syrien

Gedruckt mit der Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan : Prof. Dr. A. Kröncke

Referent: Prof. Dr. F. Scheiffarth

Tag der mündlichen Prüfung: 19. 9. 1968

Herrn Professor Dr. F. Scheiffarth möchte ich für die freundliche Übernahme des Referates und die Überlassung des Themas herzlich danken.

Ein besonderes Anliegen ist es mir, Frh. Priv.-Doz. Dr.H.Götz, die mir immer mit Rat und Tat hilfreich zur Seite stand, meinen Dank auszusprechen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	1 - 2
Versuchsanordnung und Methodik ...	3 - 8
Ergebnisse	8 - 10
Diskussion	10 - 13
Zusammenfassung	14
Literaturverzeichnis	15 - 19

Einleitung:

Immunserologische Untersuchungen zum Nachweis parenchym-spezifischer Antikörper gegen Lebergewebe haben, wie dies die Angaben der einschlägigen Literatur beweisen (4,5,6, 8,9,11,12,13,15,16,17,18,19,21a,b,23,25,28,29,32,33a,b), zu teilweise positiven Resultaten geführt. Diese Ergebnisse wurden im allgemeinen dahingehend interpretiert, daß im Verlaufe einer Lebererkrankung die pathologisch veränderten Leberzellproteine - wenigstens partiell - Antigencharakter erlangen und eine spezifische Antikörperbildung gegen körpereigenes Leberprotein induzieren und sowohl mit den pathologisch veränderten als auch mit den intakten Leberzellen Bindungen einzugehen vermögen. Die dabei resultierende Autoantikörperbildung könnte gleichzeitig die mehr oder weniger tiefgreifenden Veränderungen in der Serumeiweißkonstellation der Leberkranken erklären.

Eine exakte Imitation dieser pathogenetischen Konzeption im Tierexperiment unter Verwendung autologer oder wenigstens homologer Leberantigene gelang nicht befriedigend, obwohl in solchen Versuchen tatsächlich agglutinierende Iso- bzw. Autoantikörper gegen Lebergewebe nachgewiesen werden konnten (1,7,10,14,22,29,31).

Ungeachtet dessen, daß derartige serologische Phänomene im Verlaufe von Lebererkrankungen hinsichtlich ihrer Verursachung noch nicht restlos geklärt sind, können die Mitteilungen über entsprechende positive Ergebnisse nicht unbeachtet und auch nicht ungeprüft bleiben. Unter diesem Gesichtspunkt ist es allerdings überraschend, daß einfache

immunserologische Methoden zum Nachweis spezifischer Leberautoantikörper bis heute noch nicht zu einem festen Bestandteil der Routinemethoden im Rahmen der Leberdiagnostik geworden sind. Es erschien infolgedessen gerechtfertigt, die Frage nach zirkulierenden Antikörpern gegen Lebergewebe in Seren von Patienten mit Leberparenchymerkrankungen erneut aufzugreifen und auf ihren diagnostischen Wert hin zu prüfen.

Außerdem sollte untersucht werden, ob mit immunologischer Methodik der Nachweis von Leberabbauprodukten, d. h. von leberantigenem Material, im Serum derselben Patienten gelingt, eine Fragestellung, die zwar heute untergeordnete Bedeutung erlangt, aber prinzipiell einer Klärung bedarf. Zirkulierende Leberantigene werden heute deshalb nicht mehr ernstlich diskutiert, weil sich die moderne Auffassung über eine Autoantikörperbildung von der Hypothese einer aktiven Sensibilisierung durch mutiertes Leberantigen zugunsten einer primären Autoantikörperbildung durch den Verlust der immunologischen Toleranz immunologisch aktiver Zellen (Antikörper-Bildungsstätten) gegenüber dem alterierten Leberzellprotein, gewandelt (2,3,26,27).

Versuchsanordnung und Methodik

1) Versuchsanordnung:

Es wurden insgesamt 50 Seren von Kranken mit Leberparenchymschäden, unter ihnen 19 mit dem klinischen Bild der akuten oder subakuten Hepatitis, 14 mit dem Syndrom einer chronischen Hepatitis und 17 mit den Zeichen einer Leberzirrhose analysiert.

Die Seren wurden

1. zum Nachweis von Autoantikörpern jeweils sowohl gegen Leberhomogenat als auch gegen ein mit Anti-Humanserum versetzten, d. h. bereinigten Lebertotal-extrakt
2. zum Nachwei von Leberzellantigenen gegen Anti-Leberserum sowie gegen ein mit Humanserum bereinigtes Anti-Leberserum getestet.

2) Methodik:

a) Herstellung von Leberhomogenat

Das weitgehend von Bindegewebe befreite Leberpräparat (Sektionspräparat) wurde nach 2-stündigem Wässern in kleine Würfel geschnitten und mit der 4-fachen Menge des Organgewichtes mit physiol.NaCl vermischt und im Ultra-Turrax⁺ bei 20 000 U/min innerhalb eines Kältemantels zertrümmert und anschließend bei 15 000 U/min in der Kühlzentrifuge bei +4°C zentrifugiert. Der Überstand wurde durch Dialyse

⁺) Ultra-Turrax-Zerstäuber der Firma Janke u. Kunkel, Staufen i. Br.

Diagnose	n	M σ	Ges. Ew.	Takata	Thymol	Y-Globuline rel. % g %		Präzipitationsreak- tion gegen	
								Leberauto- AK %	Leber- antigen %
Akute Hepatitis	19	M■	7,72	70,00	15,90	20,90	1,36	Ø	5,6
		$\sigma_{\pm}$	0,71	21,30	5,82	3,75	0,43		
Chron. Hepatitis	14	M■	7,82	64,28	15,20	27,70	2,16	28,5	7,14
		$\sigma_{\pm}$	0,52	23,30	5,41	9,46	0,81		
Leber- zirrhose	17	M■	7,68	53,00	16,30	30,61	2,45	11,8	Ø
		$\sigma_{\pm}$	0,73	22,40	3,60	10,20	0,80		

Tabelle 1:

Übersicht über das Krankengut, die statistisch ausgewer-
teten Befunde der klinisch-chemischen Routineuntersuchungen
sowie der serologischen Befunde.

gegen 20%iges Kollidon auf einen Gesamteiweißgehalt von 2 bis 3 g% eingeengt.

b) Absorption spezifischer Serumeiweißkomponenten aus dem Leberhomogenat

Der 10-fach mit physiol. NaCl verdünnte Leberextrakt wurde im Verhältnis 1 : 1 einem unverdünnten Anti-Humanserum⁺) zugesetzt, 2 Std. bei +37°C im Inkubator belassen und anschließend 2 Std. lang im Kühlschrank bei +4°C belassen: es entstand ein Präzipitat. Nach Zentrifugieren - 15 min bei 3 000 U/min - wurde der Überstand erneut mit verdünntem Leberhomogenat versetzt, dies so lange, bis kein Niederschlag mehr nachweisbar wurde. Der letzte Überstand wurde eingeengt und für die Serumanalysen verwendet.

c) Gewinnung des Anti-Leberserums

Zwei Kaninchen mit einem Körpergewicht von 2 000g wurden mit oben beschriebenem, unverdünntem Leberhomogenat in folgender Weise sensibilisiert:

Nach Abnahme und Analyse der Ausgangswerte erhielten die Tiere eine intramuskuläre Injektion einer Emulsion aus 2,0 ml Leberhomogenats und 3,0 ml FREUNDSchem Adjuvans⁺⁺⁾. Nach zwei behandlungsfreien Tagen wurden 0,5ml in zweitägigen Abständen, insgesamt 5 mal, d. h. über 10 Tage, intravenös appliziert. Am 18.Tag nach Sensibilisierungsbeginn wurde erstmals Blut zur Kontrolle abge-

+) Anti-Humanserum der TRAVENOL Internat. München

++) FREUNDSches Adjuvans DIFCO, USA

nommen und mit Hilfe der zweidimensionalen Immuno-
diffusion nach OUCHTERLONY auf Anti-Leber-Präzipitine
geprüft. Eine weitere Kontrolle erfolgte am 28. Tage
nach Behandlungsbeginn. Zu diesem Zeitpunkt wurden zu-
sätzliche Titerbestimmungen unter Verwendung des Ro-
setten-Tests vorgenommen.

d) Absorption leberunspezifischer Anti-Serumprotein-Anti-
körper aus dem gewonnenen Anti-Leberserum

Dem gewonnenen Anti-Leberserum wurde im Verhältnis
1 : 1 ein 1 : 10 verdünntes menschliches Normalserum
zugesetzt, und wie oben (unter b)) bis zur Erschöp-
fung behandelt. Das zuletzt verbliebene, von Präzipi-
tat freie Anti-Leberserum wurde gegen 20%iges Kollidon
auf einen Gesamteiweißgehalt von 4 g% eingeeengt und
für die Analysen der Patientenserum verwendet.

e) Zweidimensionale Immunodiffusion nach OUCHTERLONY

Methodisch wurde nach den Originalangaben von OUCHTER-
LONY (24) vorgegangen. Die Versuchsanordnung wurde
dabei so gewählt, daß jedes Patientenserum, im Vergleich
zu einem Normalserum, jeweils gegen Anti-Leberserum, be-
reinigtes Anti-Leberserum sowie gegen Leberhomogenat
und bereinigtes Leberhomogenat angesetzt wurde.

Die Immunodiffusionstechnik im Agargel wurde aber auch
in den Vorversuchen bei der Gewinnung des spezifischen
Anti-Leberserums angewandt, hier zur Erfassung der ge-
bildeten Antikörper im Kaninchenserum. Für Titerbe-
stimmungen wurde hier u. a. der Rosetten-Test nach
GABEL mit herangezogen. Hierbei wurden um das definierte

Antigen rosettenartig bis zu sechs runde Ausstanzungen vorgenommen, die der Aufnahme je einer Probe ein und desselben Antiserums in geometrischer Verdünnung dienen. Es wird die Titerstufe abgelesen, bei welcher eben noch eine Präzipitationslinie nachweisbar war.

Im Prinzip handelt es sich um eine Abwandlung der eindimensionalen Immunodiffusion mit dem Unterschied, daß die Reaktionspartner frei dem Trägermedium zugeführt werden, daß also das Immunserum ebenso wenig wie das Antigen mit Agar gemischt wird, beide aber in das Agar-gel diffundieren. Es entstehen an den Stellen optimaler Konzentration Präzipitate, die sich hier in Gestalt von Linien abzeichnen. Jede dieser Präzipitationslinien entspricht einem einzelnen Antigen-Antikörper-System.

Material und Reagenzien:

1. Agar-Agar

2. Phosphat-Pufferlösung pH 7,1 (0,15m)

Lösung I : 26,7g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$
ad 1000 ml Aqua dest

Lösung II : 20,41g KH_2PO_4
ad 1000 ml Aqua dest

67 ml der Lösung I werden ad
100 ml mit Lösung II gemischt.

3. Petrischalen

4. Photokopie-Vorrichtung zur Dokumentation der Ergebnisse (Präzipitationslinien)

Arbeitsvorschrift

Aufbereitung des gepufferten Agars:

100ml obigen Puffers werden mit 300ml Aqua dest und Zusatz eines Konservierungsmittels gemischt, mit 4g Agarpulver versetzt und auf 100°C erhitzt, bis eine klare Lösung gebildet ist. Diese wird durch ein Nylonfilter genutscht; sie ist sodann gebrauchsfertig.

Abgesehen von diesem Agar kann auch der für die Immunelektrophorese und die einfache Agarelektrophorese übliche Agar verwendet werden.

Gießen der Agarschicht und Ansetzen der Diffusionslösung auf Glasplatten:

Die Glasplatten mit den Abmessungen 12 x 8 cm werden mit verdünntem Agar angeraut, auf exakt waagerechte Unterlage aufgelegt und mit 20 bis 25 ml gepuffertem flüssigem Agar beschickt. Nach Erstarren des Mediums werden im Abstand von 2 cm (Mittelpunkt zu Mittelpunkt) Aussparungen mit einem Durchmesser von 7mm gestanzt. Die Versuchsanordnung für die Aufnahme von Antigen- und Antikörper-Lösung kann aus der Abbildung ersehen werden.

Die Ausbildung von Präzipitationslinien erfolgt in einer feuchten Kammer innerhalb von ungefähr zwei Tagen.

f) Klinische Befunde

Um einige Anhaltspunkte über die Veränderungen der Patientenserum bzw. Rückschlüsse auf das Ausmaß des Leberparenchymschadens zu gewinnen, wurden von einzelnen Serumweiß- bzw. Serumlabilitätstesten, wie Takata und Thymolprobe, für jede Gruppe die entsprechenden Mittelwerte mit

Hilfe statistischer Methoden (LINDER, 19) berechnet. Dabei wurde das Krankengut, wie oben in der Versuchsanordnung angegeben, in drei Gruppen unterteilt, Patienten mit akuter Hepatitis, solche mit chronischer Hepatitis bzw. chronischem Leberparenchymschaden sowie Kranke mit Leberzirrhose.

E r g e b n i s s e

1) Ergebnisse der Vorversuche

Leberhomogenat ergab gegen das im Kaninchenversuch gewonnene Anti-Leberserum 8, in einem Falle 11 verschiedene Präzipitationssysteme. Auf Grund des Rosetten-Tests waren Titer zwischen 1 : 512 und 1 : 1024 zu verzeichnen (Abb. 1).

2) Untersuchungsergebnisse zum Nachweis von Leber-Autoantikörpern

Bei Versuchsanordnung mit der Testung der pathologischen Seren gegen Leberhomogenat als auch gegen bereinigten Lebertotalextrakt konnten in der Gruppe mit akuter Hepatitis keine, in der Gruppe mit chronischer Hepatitis bzw. tiefgreifendem Leberparenchymschaden in vier Fällen und in der Gruppe mit Leberzirrhose in zwei Fällen ein positives Resultat erzielt bzw. der Nachweis eines Präzipitats geführt werden. Es handelte sich in jedem der erwähnten Fälle um jeweils nur ein Präzipitationssystem. Bei Anwendung des Rosetten-Tests wurden hier die Präzipitationstiter von 1 : 8, 1 : 16 und in einem

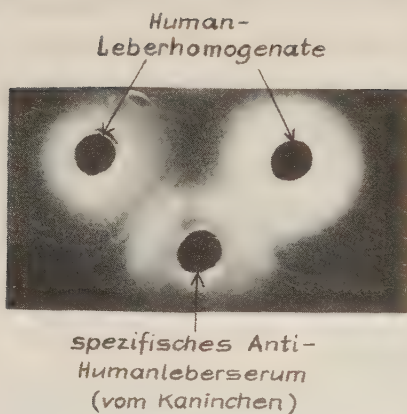


Abb. 1 zeigt die Ergebnisse der zweidimensionalen Immuno-
diffusion im Agargel von Leberhomogenat und spezi-
fischem Anti-Leberserum.

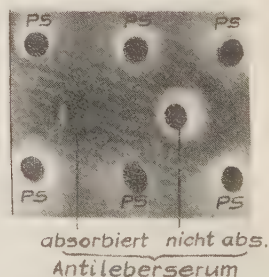
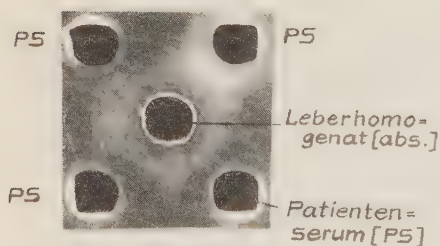


Abb. 2 :

Zweidimensionale Immunodiffusion
im Agargel zum Nachweis präzipi-
tierender Leberautoantikörper (2a).

sowie spezifischer Leber-
antigene in Patienten-
seren mit Leberparenchym-
erkrankungen (2b).

Falle 1 : 64 festgestellt (Abb. 2a)

Die positiven Ergebnisse verteilen sich, in Prozenten ausgedrückt, wie folgt: Während die Gruppe I keine positiven Resultate aufwies, waren in Gruppe II 28,5% und in Gruppe III 11,8% positive Präzipitationsreaktionen nachweisbar (s. auch Tab.1).

3) Untersuchungsergebnisse zum Nachweis von Leberzellantigenen

Mit einem nicht absorbierten Anti-Leberserum konnten mit der OUCHTERLONY-Technik gegen die meisten menschlichen Seren, hier sowohl die Patienten-Seren als auch gegen das Kontrollserum eines Gesunden regelmäßig fünf, in Einzelfällen bis zu acht Präzipitationslinien nachgewiesen werden. Mit dem absorbierten Anti-Leberserum wurden unter den 19 Patienten mit akuter Hepatitis einmal eine positive Reaktion, hier mit Darstellung von zwei Präzipitationssystemen, gegen die übrigen 18 Seren wie auch gegen das Kontrollserum kein Präzipitat nachgewiesen. Von den Seren der Kranken mit chronischer Hepatitis konnte ebenfalls bei einem Patienten ein positives Resultat erzielt werden, hier war nur ein Präzipitat nachweisbar. Die Seren der Patienten mit Leberzirrhose zeigten in keinem Falle Präzipitationslinien. In Prozenten ausgedrückt, konnten somit in Gruppe I 5,6%, in Gruppe II 7,14% leberspezifische Antigene nachgewiesen werden, während die Gruppe III keine positiven Reaktionen aufwies (s. auch Tab.1).

u. Abb. 2b

4) Klinisch-chemische Befunde

Wie aus Tabelle 2 hervorgeht, waren in der Gruppe mit akuter Hepatitis praktisch normale Gesamteiweißwerte, eine gering pathologische Takataprobe sowie eine deutlich pathologische Thymolreaktion nachweisbar. Die γ -Globuline bewegten sich geringfügig oberhalb der Normgrenze (nach laboreigenen Mittelwerten). In der Gruppe II fielen die pathologischen Takata- und Thymolproben sowie eine deutliche Erhöhung der γ -Globulinfraktion auf.

D i s k u s s i o n

Die in den Vorversuchen zur Gewinnung der Anti-Leberseren erzielten Ergebnisse, d.h. die Darstellung von wenigstens 8 (im Optimalfall 11) verschiedenen spezifischen Leberprotein-Antigenen und deren Antikörpern beweisen den einwandfreien Sensibilisierungseffekt. Gleichartige Befunde konnten bereits in früheren Versuchen mit allerdings anderer Zielsetzung aufgezeigt werden. Nach Absorption waren, wie oben dargelegt, im Anti-Leberserum noch 2, offenbar leberspezifische Antikörpersysteme nachweisbar. Desgleichen konnten nach Zusatz eines Anti-Humanserums zum Leberextrakt noch 2 Präzipitationslinien, eine wesentlich kräftigere und eine nur schwache, aufgezeigt werden. Diese Befund sprechen dafür, daß 2 Proteinsysteme organspezifische immunologische Eigenschaften aufweisen.

Die erzielten Präzipitationsnachweise mit Leberantigen in den verschiedenen pathologischen Seren von Patienten mit Lebererkrankungen verschiedener Stadien der Leberparenchymschädigung können im Sinne einer positiven Autoantikörper-Nachweisreaktion aufgefaßt werden. Bei den vorliegenden Befunden ist dabei auffallend, daß in der Gruppe mit akuter Hepatitis keine Autoantikörper, zumindest keine zirkulierenden Autoantikörper, nachweisbar wurden, daß der höchste Prozentsatz der positiven Reaktionen in der Gruppe der Patienten mit chronischer Hepatitis gefunden wurde und daß in der Patientengruppe mit Leberzirrhose wiederum ein geringerer Prozentsatz Autoantikörper aufwies.

Ein exakter Vergleich der vorliegenden Ergebnisse mit Autoantikörperbefunden gegen Lebergewebe, wie sie in der einschlägigen Literatur mitgeteilt werden, gelingt deshalb nicht ohne weiteres, weil in vorliegender Arbeit bewußt die Suche nach präzipitierenden Autoantikörpern erfolgt ist, während in den meisten zutreffenden Arbeiten ausschließlich über agglutinierende Faktoren gegen Lebergewebe berichtet wird. Immerhin finden sich auch dort Angaben, wonach die häufigsten und höchsten Agglutinationstiter nicht im hochakuten Stadium einer Hepatitis, sondern einige Zeit bzw. vier bis sechs Wochen nach Krankheitsbeginn (4,5,6) und bei chronischen Leberparenchymerkrankungen (6,7,8,11,12,15,16,17) nachweisbar wurden. Der Prozentsatz der positiven Ausfälle zum Autoantikörpernachweis ist im Schrifttum weit höher angegeben, als in der vorliegenden eigenen Arbeit (Tab.3).

Möglicherweise wird diese Diskrepanz durch die unterschiedliche Nachweismethode erklärbar, wobei u. E. der Präzipitationsreaktion unter den gegebenen Voraussetzungen (absorbierte Antiseren bzw. bereinigtes Antigen) die größere Spezifität zuerkannt werden muß. Daß Autoantikörper Präzipitincharakter besitzen, steht außer Zweifel, da in anderen Fällen von Autoimmunisierungsprozessen eine Reihe positiver Resultate mit Hilfe der Präzipitinnachweismethoden unter Beweis gestellt werden konnte (33).

Die vorliegenden Befunde sprechen zwar dafür, daß, abgesehen vom akuten Stadium einer Hepatitis, zirkulierende Autoantikörper auftreten, was im Einklang mit den theoretischen Überlegungen eines Autoimmunisierungsprozesses bei chronischen Leberschädigungen steht, der insgesamt jedoch niedrige Prozentsatz der positiven Präzipitationsreaktionen bei dem klinisch gesicherten Krankengut läßt Bedenken aufkommen mit Bezug auf immunologische Gesetzmäßigkeiten in der Pathogenese der chronischen Hepatitis. Entweder kommt es nur unter ganz bestimmten Konditionen zur Entwicklung eines Autoaggressionsprozesses mit Bildung spezifischer Leber-Autoantikörper oder aber es handelt sich bei den serologischen Phänomenen um unspezifische Reaktionsprodukte, die möglicherweise an die Existenz angereicherter makromolekularer Protein, etwa pathologischer γ -Globuline, gebunden sind. Diese Erklärung wird dadurch erhärtet, daß, wie dies auch von anderer Seite beobachtet wurde, Agglutinations- und auch Präzipitationsreaktionen gegen spezifisches Lebergewebe in den Patientenserum häufiger, ja sogar am häufigsten in den Fällen mit tiefgreifenden Dys-

proteinämien und hochpathologischen Serumlabilitätsproben gefunden wurden (vergl. auch Tab.2).

Die Infragestellung spezifischer zirkulierender Antikörper gegen Lebergewebe als verlässlicher Indikatorfaktor bei Lebererkrankungen soll keineswegs die neueren Forschungsergebnisse und insbesondere auch klinischen Befunde mit immunologischen Techniken bezweifeln, welche mehr und mehr das Autoimmunisierungsprinzip in der Pathogenese chronischer Erkrankungen in den Vordergrund stellen. Sie beweist nur in diesem Zusammenhang, daß das pathogene Prinzip keineswegs an zirkulierende Antikörper gebunden sein kann, sondern daß es an immunologisch kompetente Zellen verankert sein muß und so, entweder in Geweben oder aber im peripheren Blut, seine Wirkung entfaltet (Gewebezerstörung, Übertragbarkeit mit Blut).

Dem Nachweis von Leberantigen im peripheren Blut, wie er in insgesamt zwei von den untersuchten pathologischen Seren gelang, kommt allenfalls die Bedeutung akut eliminierter Leberproteine zu. Es wäre denkbar, daß dies im Gefolge einer akuten Permeabilitätsstörung möglich geworden ist, ähnlich wie auch die Freisetzung leberspezifischer Fermente in die Blutbahn gedeutet wird. In der Tat wurde die eine positive Reaktion bei einer Patientin in den ersten Tagen einer frischen Hepatitis erzielt, die andere während des zweiten akuten Rezidivs einer bekannten chronischen Hepatitis.

Zusammenfassung:

50 Seren von Kranken mit Leberparenchymschäden, unter ihnen 19 mit dem klinischen Bild der akuten oder subakuten Hepatitis, 14 mit dem Syndrom einer chronischen Hepatitis und 17 mit den Zeichen der Leberzirrhose wurden im Präzipitationsversuch (zweidimensionale Immundiffusion im Agargel) sowohl gegen Leberhomogenat zum Nachweis von Leberautoantikörpern als auch gegen ein spezifisches Anti-Leberserum zum Nachweis von Leberzellantigenen getestet.

Als Ergebnis konnte festgestellt werden, daß bei der akuten Hepatitis keine positive Präzipitationsreaktion, in der Gruppe der chronischen Hepatitis in 28,5% und in Gruppe 3 in 11,8% positive Präzipitationsreaktionen objektivierbar wurden. Leberzellantigene wurden in der Gruppe 1 in 5,6%, in Gruppe 2 in 7,14% und in der Gruppe 3 in keinem Falle aufgezeigt.

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s :

1. BÖHME, D.:

Über die Möglichkeiten der Erzeugung experimenteller Autoimmunerkrankungen.

Dtsch.Ges.path. 235-240 (1964)

2. BRENT, L.:

Tissue transplantation immunity.

Progress in Allergy, 5, 271-348 (S.Karger, Basel-New York 1958)

3. BURNET, F.M.:

The clonal selection theory of immunity.

Vanderbilt Univ. Press. Nashville, Tennessee, 1958

4. COPPO, M., G. TEDESCHI and L. ROBBA:

Serologische und immunologische Untersuchungen bei chronischer Hepatitis.

Z. Gastroenterologie 2, (1964)

5. DAUSSET, J. et G. MARSHALL:

Cirrhose hépatique avec une substance serique antifoie.

Immunopathologie, 1st International Symposium, Basel, p.113 (Benno Schwabe, Basel/Stuttgart, 1952)

6. DEBRAY, Ch., J. PAOLAGGI et J. LORDS:

Les Anticorps-Antifoie.

Clin.Hydrol. et Climatol., Hop. Bichat, Paris, rep. int. Hepat. 13, 151-179 (1963)

7. FIESINGER, N.J.:

Des anticorps hépathique chez les animaux préparés a l'aide des nucleoprotéides des foie et chez les sujets atteints de lésion hépathique en évolution. Physiol. Path. gen. Paris, 10, 671 (1908)

8. GAJDUSEK, D.C.:

An auto-immune reaction against human tissue antigens in certain acute and chronic diseases. Nature, 179, 666 (1957)

9. GILLISON, G.:

Der zellständige Antikörper bei der Tuberkulose.
5. Europäischer Allergie-Kongreß, Basel 1962,
p. 276

10. GÖTZ, H., F. SCHEIFFARTH, W. WARNATZ und W. CHRIST-
MEIER:

Weitere tierexperimentelle Studien über die
Bildung spezifischer Antikörper gegen homo-
und autologes Lebergewebe.
Z. Gastroenterologie, 5, 299-303 (1967)

11. HACKETT, E., M. BEECH and S. FARRES:

Auto-immune complement fixation reaction in
1014 patients.
Brit. med. J. 17, (1960)

12. HAVENS, W.P.:

Role of auto-immune mechanisms in liver disease.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 104, 1074 (1963)

13. HERMANN, G. und P. GRABER:

Organantigene und Autoantikörperbildung.
Internist 6, 156-164 (1965)

14. HOPPE, I. und H. GERHARTZ:

Autoimmunisationskrankheiten.
Internist 6, 115-120 (1965)

15. HUNTER, F.M., R.W. SPARKER and R.T. SALZMANN:

Auto-agglutinins in hepatic diseases.
Gastroenterologie 39, 394 (1960)

16. IAGNOV, S. et I. COSMULESCO:

Sur la présence des anticorps agglutinants et
hémolysants hétérophiles chez les malades
hépatiques et vésiculaires.
Semaine Hop./Med. Monde, 83-85 (1957)

17. IZZEDINE, A., F. SCHEIFFARTH, W. FRENGER und N. HENNING:

Vergleichende Serumuntersuchungen über Verhalten
und Bedeutung von Antikörpern und Fermentaktivi-

tät bei Leberkrankheiten.

Gastroenterologie, 91, 402-409 (1959)

18. KÜHN, H.A. and S. WEINREICH:

Immunologische Probleme bei chronischer Hepatitis und Lebercirrhose.

Dtsch. med. Wschr. 89, 723 (1964)

19. LINDNER, A.:

Statistische Methoden für Naturwissenschaftler, Mediziner und Ingenieure.

Birkhäuser-Verlag, Basel (1964)

20. MACKAY, I.R.:

Primary biliary cirrhosis showing a high titer of antibody.

New Engl. J. Med. 258, 185 (1958)

21. MACKAY, I.R. and L. LARKIN:

a) No reactivity of some auto-immune sera with autologous antigens.

Clin. Sci. 18, 425 (1959)

b) The significance of the presence in human serum of complement fixing antibodies to human tissue antigens.

Austr. Ann. Med. 7, 251 (1958)

22. MINTZLAFF, P.:

Immunitätsreaktionen bei Kaninchen nach Sensibilisierung mit arteigenem Leberextrakt.

Inaugural-Dissertation Univ. Erlangen (1964)

23. MITSUYOSHI MATSUDA:

On antigen sensitized collodion agglutination reactions in hepatitis.

J. Otaba City med. Cent. 7, 1330-1338 (1958)

24. OUCHTERLONY, Ö.:

Diffusion-in-gel methods for immunological analyses.

Progr. Allergys, 5, 1-78 (1958)

25. PARONETTO, F., F. SCHEFFNER and H. POPPER:
Immunocytochemical reaction of serum of patients
with hepatic diseases with hepatic structures.
Proc. Soc. exp. Biol. NY 106, 216 (1961)
26. POPPER, H.:
Possible role of immune processes in the self
perpetuation of liver diseases.
2. Internat. Symposium of immuno-pathology.
Brook Lodge / Mich., ed. P. GRABAR und P. MIESCHER,
p. 303 (Benno Schwabe, Basel/Stuttgart, 1961)
27. SCHEIFFARTH, F.:
Immunopathologische Phänomene bei Lebererkrankungen.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med., 68, 405 (1962)
28. SCHEIFFARTH, F. und G. BERG:
Zum Nachweis von Antikörpern bei Leberparenchym-
erkrankungen unter Verwendung der Collodiumprä-
zipitationsreaktion nach Cannon und Marshall.
Klin. Wschr. 31, 441 (1953)
29. SCHEIFFARTH, F., H. WARNATZ und H.G. ESSING:
Serological studies of auto-antibodies in acute
and chronic liver disease.
Int. Arch. Allergy 28, 240-249 (1965)
30. SCHEIFFARTH, F., H. WARNATZ, H. GÖTZ und G. KETTNER:
Tierexperimentelle Studien über die Bildung
humoraler Organantikörper gegen homo- und auto-
loges Lebergewebe.
Z. Gastroenterologie 5, 279 (1964)
31. SCHEIFFARTH, F., H. WARNATZ, H. GÖTZ und H. ROTSCH:
Weitere tierexperimentelle Studien über die Bil-
dung spezifischer Antikörper gegen homo- und auto-
loges Lebergewebe.
Z. Gastroenterologie, 5, 381-385 (1967)
32. SUKEO YAMAMOTO:
Immuno-serological study in infective hepatitis.
Otaba City med.J. 4, 79-97 (1957)

33. VORLAENDER, K.O.:

- a) Über den Nachweis komplementbindender Autoantikörper bei Nieren- und Lebererkrankungen.

Z. ges. exp. Med. 118, 352 (1962)

- b) Über den Nachweis eines präzipitierenden Serumfaktors bei der rheumatischen Endomyocarditis, insbesondere beim Post-Kommisurotomie-Syndrom.

Z. Rheumaforschung 20, 115-118 (1962)

L e b e n s l a u f

Am 25.6.1939 wurde ich in Mayadin/Syrien geboren.

Nach Abschluß der Schulausbildung (Reifeprüfung) kam ich Ende September 1959 nach Deutschland um Medizin zu studieren. Im Winter-Semester 1960 immatrikulierte ich mich an der Universität Heidelberg.

Das Vorphysikum bestand ich am 28.10.1961 in Heidelberg, das Physikum legte ich am 16.5.1963 in Erlangen ab.

Ende Januar 1967 habe ich das Medizinstudium abgeschlossen und das Staatsexamen mit der Note "gut" bestanden.

Seit 1. Juli 1967 bin ich als Medizinalassistent im Kreis-krankenhaus Krumbach/Schwaben tätig.

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hög, 8520 Erlangen Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990
